

総 説

無重力における骨代謝と骨粗鬆症

井 上 大 輔

徳島大学大学院医学研究科生体制御医学講座生体情報内科学分野

(平成14年9月30日受付)

(平成14年10月3日受理)

はじめに

骨に対する力学的負荷は正常な骨代謝を営む上で重要な生理的因子である。寝たきり患者や微小重力環境にある宇宙飛行士では、重力あるいは骨への力学的負荷の減弱により短期間に著明な骨量減少をきたす。この不動性骨粗鬆症は日常の臨床においてあるいは宇宙開発事業の上でも大きな問題として認識されているにもかかわらず、その機序については未だ不明な点が多く、有効な予防・治療法も確立されていない。逆にこれらの病態は生理的な力学的負荷が骨形成を営む骨芽細胞系細胞機能を促進し、骨吸収を営む破骨細胞系機能を抑制していることを示唆するが、このような作用がどのようなシグナルを介して発揮されるのかも明らかでない。本稿では、不動性骨粗鬆症の病態生理および力学的負荷のシグナル伝達機構に関する知見について概説する。

不動性骨粗鬆症の病態

長期臥床や宇宙微小重力環境においては骨塩量の急速な喪失がみられ、骨粗鬆症をきたす。これを不動性骨粗鬆症と呼ぶ。この不動あるいは重力免荷の状態では骨吸収の亢進および骨形成の低下の両方が骨塩量低下に寄与すると考えられているが、両者の相対的な貢献度については明確でない(図1)。臨床における臥床患者の骨代謝動態には原病や投与薬剤など様々な修飾因子が影響を及ぼす。純粋な重力あるいは力学的負荷の免荷の影響を解析したものには以下に述べる宇宙飛行のデータと地上における健常ボランティアの長期臥床実験がある。

1) 宇宙飛行における骨代謝

宇宙の微小重力環境下における骨・Ca代謝の変化に

ついてはかなり詳細な解析が行われている¹⁾。これらの検討結果の概要をまとめると、尿中・糞便中へのCa排泄が増加してCaバランスが負に傾き、著明な骨形成の低下を主因とした骨塩量の低下が踵骨、脛骨などの荷重骨を中心に起こることである。これらの部位での骨量喪失の一方、非荷重骨である頭蓋骨では逆に骨塩量の増加が認められる。この現象は再分布と呼ばれている。宇宙飛行による骨塩量低下は少なくとも6ヵ月以上の期間で時間依存性である。またその一部は非可逆的な変化であり、5年間の追跡調査でも完全な回復が認められないとの報告がある。初期のラットを用いた研究では、宇宙飛行により骨形成が著明に低下して骨に“arrest line”が出現する一方、骨吸収には殆ど全く変化がないという報告²⁾もあるが、これには成長期のラットを用いているなどの問題点が指摘されている。宇宙飛行士の尿サンプル中の骨吸収マーカーを測定した検討成績では³⁾、宇宙飛行開始後2～3週間で、尿中Dpd(デオキシピリジノリン)およびNTx(I型コラーゲンN末端テロペプチド)が2倍程度に増加することが示された(図2)。したがって、微小重力環境における骨代謝動態の変化は、骨形成の低下および比較的早期から認められる骨吸収の

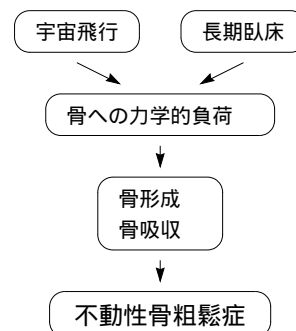


図1 不動性骨粗鬆症の病態

亢進である。

2) 長期臥床における骨代謝

地上におけるボランティアを用いた、4ヵ月の長期臥床実験でもほぼ同様の結果が得られている。初期の Leblanc らの検討⁴⁾では踵骨で約10%、大腿骨頸部や椎骨では3-4%の減少が認められた。地上での長期臥床によっても頭蓋骨への再分布が認められる。骨代謝マーカーの検討でも、骨吸収マーカーは比較的早期(～2週間)から、1.5-2倍程度の上昇が認められた^{3,5)}。Inoue らの検討⁵⁾では、骨形成マーカーであるⅠ型コラーゲンC端プロペプチドが約50日後から30-40%低下することも示されている(図3)。したがって、地上実験においても早期の骨吸収亢進と、骨形成の低下という変化が確認された。

力学的負荷の感知機構とシグナル

力学的負荷の感知機構についてはいまだ不明のままであるが、幾つかのモデルシステムにおいて、力学的負荷により骨芽細胞系細胞に惹起される細胞内シグナルや誘導される遺伝子群が知られている。

1) 力学的負荷の受容細胞

力学的負荷を骨に存在するどの細胞が感知しているのかという問題については未解決であるが、骨細胞(osteocyte)が中心的な役割を有するものと考えられている。骨細胞は最終分化を遂げた骨芽細胞が骨組織内に埋没したもので、骨組織内に最も多く存在する細胞である。骨細胞は骨小管内に沿って突起を延ばし、gap junction などの形成により骨細胞同士、あるいは骨表面

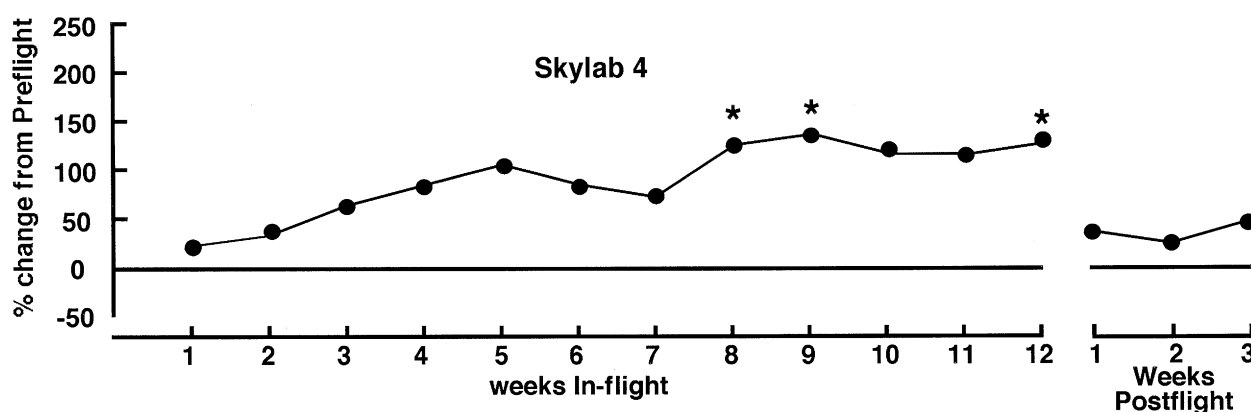


図2 Skylab 宇宙飛行による尿中 Dpd の変化(%増加率)
(Smith SM *et al* : JCEM 83 : 3587 , 1998)

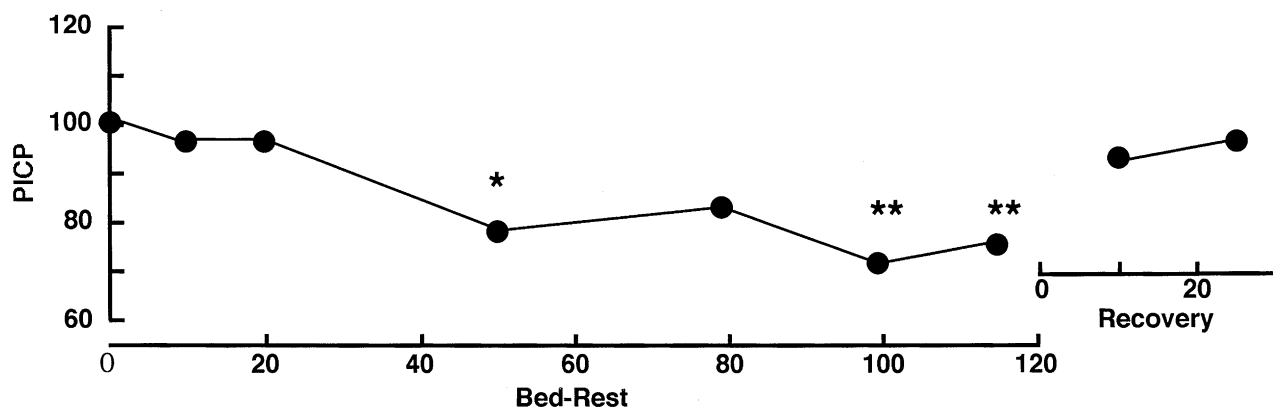


図3 120日間の地上臥床実験による PICP の変化(%)
(Inoue M *et al* : Bone 26 : 284 , 2000)

の骨芽細胞系細胞とネットワークを形成している。骨細胞は後述するように力学的負荷によって発生する細胞外液の液流変化などを感知して直接、あるいはサイトカイン分泌などを介して間接的に様々なシグナルを送ることにより骨代謝を調節しているものと思われる。しかしながら、少なくとも *in vitro* の系では骨芽細胞や骨髄間質細胞なども直接力学的負荷を感知し得る可能性が示されており、骨細胞が唯一の受容細胞であるかどうかは明らかでない。

2) 力学的負荷が骨内環境に及ぼす変化

骨に対する力学的負荷は骨細胞周囲の環境に様々な変化をきたすが、骨細胞がどのような刺激を直接受容しているのかは未だ不明である。骨に力学的負荷が加わるとストレイン (strain) と呼ばれる骨の歪みが生じる。骨に対するストレインは骨量の維持に必須であり、生理的に最も重要な骨量規定因子の一つであると考えられる。骨に加わるストレインは動物種にかかわらず $2,000 \sim 3,000 \mu\text{strain}$ と一定に保たれているようである。また骨量増加に対する作用にはストレインの変化率、強さ、頻度が重要であることが知られている。

ストレインは局所に直接電位変化を生じ、ピエゾ電流と呼ばれる電流が発生する。また、ストレインは液流の変化を生じ、これにより流体電位と呼ばれる電気的变化や剪断ストレス (shear stress) と呼ばれる物理的な力が加わる。現在のところこの細胞外液の液流変化に伴う shear stress を骨細胞などが感知するという考えが最も有力である (図4)。またストレインにより直接的に、

あるいは shear stress を介して細胞 - 細胞外基質の接着部位に力が加わり、これがインテグリンなどの接着因子を介したシグナルを生じるという経路も注目されている。

3) 力学的負荷による骨形成促進シグナル

力学的負荷により骨細胞などに生じる初期シグナルとしてはガドリニウム (Gd) 感受性のイオンチャンネル (mechanosensitive cation channel : MSCC) による細胞内 Ca の上昇やインテグリンからのシグナルなどを介したリン酸化カスケードの活性化が重要と考えられている。これらのシグナルは MAP キナーゼや PKB/Akt など様々なキナーゼを活性化し、その結果 AP-1 や CREB ファミリーなどの転写因子が誘導・活性化され、様々な骨形成促進因子の発現が増加する。我々は骨に対する力学的負荷により、骨形成促進作用が *in vivo* で証明されている AP-1 ファミリー転写因子の一つ delta-fosB、およびそれに引き続き AP-1 の標的である interleukin 11 の転写が骨芽細胞系細胞で誘導されることを見出している。また、転写を介さない NOS や COX といった酵素の活性化による NO やプロスタグランジン産生の増加も重要と思われる。その他、力学的負荷、shear stress により変化するシグナルや遺伝子は数多く報告されており、主要なものを図5にまとめた。これらの因子の活性化や発現増加は現象論的には明らかであるが、実際にどの経路が骨代謝の変化、特に骨形成の促進に作用しているかについてはさらに詳細の検討が必要である^{6,8)}。

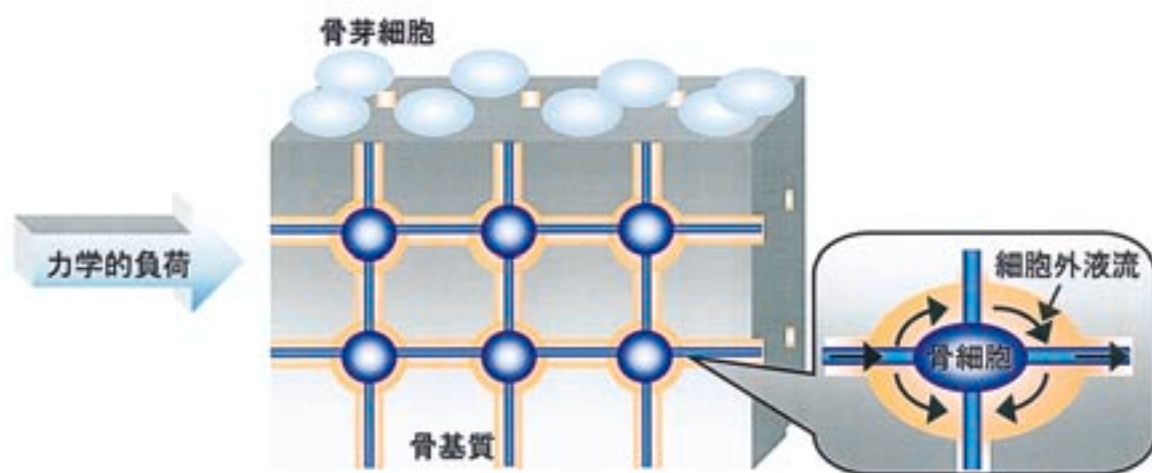


図4 力学的負荷の感知機構

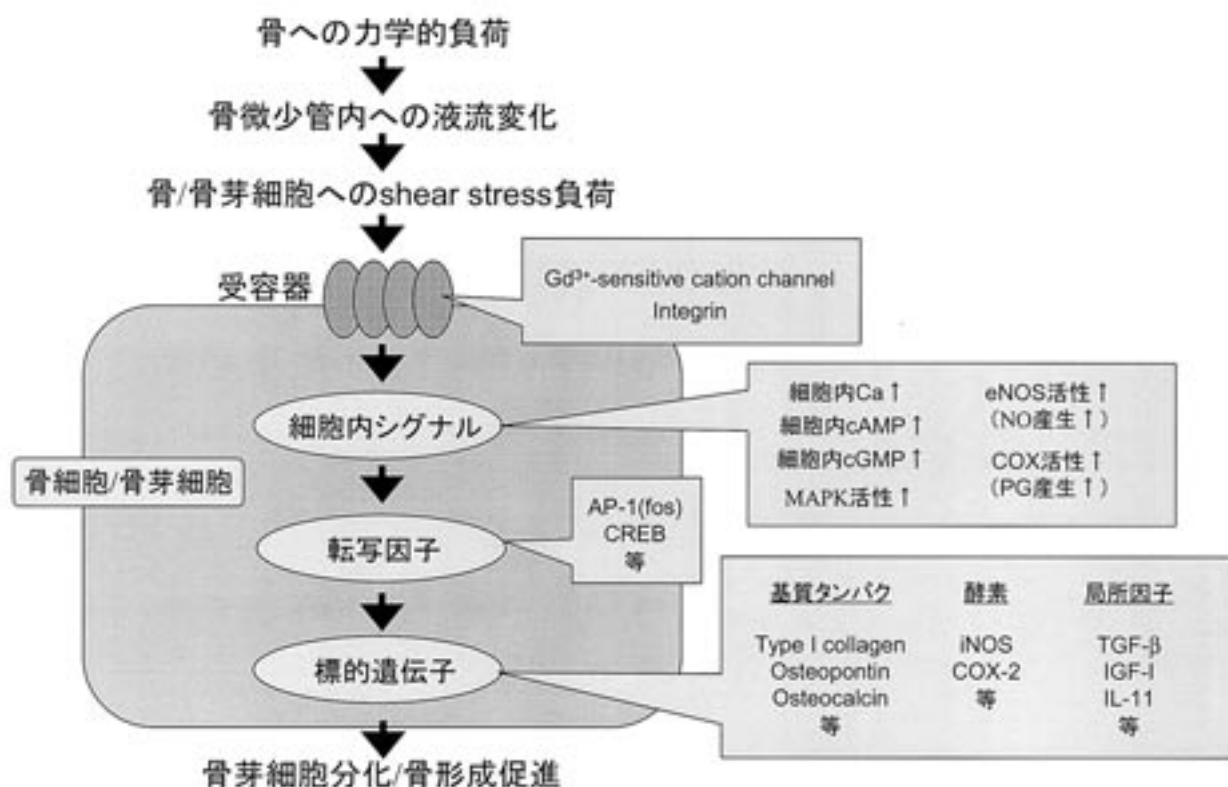


図5 力学的負荷による細胞内情報伝達経路

4) 力学的負荷による骨吸収抑制シグナル

骨形成促進シグナルに比して力学的負荷が骨吸収を抑制するメカニズムについてのデータは乏しい。Rubinらは*in vitro*の骨髄細胞培養系で周期的な細胞伸展負荷が破骨細胞分化誘導因子RANKLの発現低下に伴って破骨細胞形成を抑制することを報告している⁹⁾。さらに*in vivo*における力学的負荷が、おそらくはTGF-βやosteoprotegerinの発現増加を介して破骨細胞のアポトーシスを誘導することも示されている¹⁰⁾。これらの意義や詳細な分子メカニズムについては今後の検討が待たれる。

不動性骨粗鬆症の予防・治療

不動性骨粗鬆症の基本的な予防・治療には運動療法や早期のリハビリテーションが重要であると思われる。薬物療法としては骨吸収抑制薬であるビスフォスフォネートが現在のところ最も有効であると考えられる(表1)。

表1 不動性骨粗鬆症の予防・治療

リハビリテーション
早期離床・歩行訓練
受動的運動・電気刺激療法など
薬物療法
骨吸収抑制薬
ビスフォスフォネート
骨形成促進薬
PTH 間欠投与(皮下注射)
IL-11発現促進薬?

1) リハビリテーション

荷重骨の骨塩量の維持には緩徐かつ持続的な運動よりも歩行・ジョギングなどのように骨にかかるストレインが間欠的に大きく変化する運動の方が有効である。前述の如く運動によるストレインが強い(変化率が大きい)ほど、また同じ強さなら頻度が多いほど有効性が高い。また不動に伴う骨格筋の廃用性萎縮をも防止することが、結果的には骨量の保持にも重要であると考えられる。安静臥床を余儀なくされた患者には体位変換や可能な限り

半座位をとらせ、早期の離床、歩行訓練の開始をめざす。長期の不動態態には受動的な筋力増強運動や電気刺激療法なども有用であるものと思われるが、強いエビデンスとなり得る検討成績はない。

2) 薬物療法

急性四肢麻痺などによる不動に基づく高Ca血症の抑制にビスフォスフォネートの有効性が示されている。また後肢拘束や尾部懸垂などによる不動動物モデルを用いた検討でも、ビスフォスフォネートの有効性を支持する検討成績が報告されている。これらの成績から、不動性骨粗鬆症に対してはビスフォスフォネートを第一選択と考えるのが妥当と思われる。ビスフォスフォネートは食道などの消化管粘膜障害を稀に起こすことがあるので嚥下障害などを伴う患者には十分注意が必要であり、座位をとらせ、十分な水と共に服用させるといった配慮が必要である。

本邦で頻用される活性型ビタミンDの効果についてはほとんど報告がない。不動患者では尿中Ca増加傾向がみられ、尿路結石のリスクも高いことから一般には用いにくい。しかしながら不動患者の中にはおそらくCa摂取量低下あるいは吸収障害などにより尿中Ca排泄低値、続発性副甲状腺機能亢進症の傾向を示す患者が存在し、このような例では有効である可能性がある。

臨床上的問題点と今後の展望

本文で述べた如く、不動性骨粗鬆症の基本病態は骨形成低下・骨吸収促進という骨代謝のバランスが崩れた“アンカップリング”である。ビスフォスフォネートによる治療は有望であるが、臨床検討成績は乏しく、骨折防止効果も不明である。不動モデル動物を用いた実験では、ビスフォスフォネートによる骨吸収抑制のみでは、主に骨形成低下が関与すると思われる皮質骨量の減少を抑制しえない、という成績も報告されている¹¹⁾。一方、副甲状腺ホルモン(PTH)の皮下注射による間歇的投与は骨形成を促進することにより骨量を増加させることが示されており、ラットを用いた検討では不動性骨粗鬆症による骨塩量低下の回復に有効であるとの成績も報告されている¹²⁾。将来、このような骨形成促進薬が開発、臨床応用され、ビスフォスフォネートとの併用療法などにより初めて不動性骨粗鬆症を克服できるのかもしれない。臨床・基礎レベルでの今後の研究の進展に期待したい。

文 献

- 1) Bikle, D.D., Halloran, B.P.: The response of bone to unloading. *J. Bone Miner. Metab.*, 17(4): 233-44, 1999
- 2) Morey, E.R., Baylink, D.J.: Inhibition of bone formation during space flight. *Science*, 201(4361): 1138-41, 1978
- 3) Smith, S.M., Nillen, J.L., Leblanc, A., Lipton, A., *et al.*: Collagen cross-link excretion during space flight and bed rest. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 83(10): 3584-91, 1998
- 4) Leblanc, A.D., Schneider, V.S., Evans, H.J., Engelbretson, D.A., *et al.*: Bone mineral loss and recovery after 17 weeks of bed rest. *J. Bone Miner. Res.*, 5(8): 843-50, 1990
- 5) Inoue, M., Tanaka, H., Moriwake, T., Oka, M., *et al.*: Altered biochemical markers of bone turnover in humans during 120 days of bed rest. *Bone*, 26(3): 281-6, 2000
- 6) Mikuni-Takagaki, Y.: Mechanical responses and signal transduction pathways in stretched osteocytes. *J. Bone Miner. Metab.*, 17(1): 57-60, 1999
- 7) Marie, P.J., Zerath, E.: Role of growth factors in osteoblast alterations induced by skeletal unloading in rats. *Growth Factors*, 18(1): 1-10, 2000
- 8) Nomura, S., Takano-Yamamoto, T.: Molecular events caused by mechanical stress in bone. *Matrix Biol.*, 19(2): 91-6, 2000
- 9) Rubin, J., Murphy, T., Nanes, M.S., Fan, X.: Mechanical strain inhibits expression of osteoclast differentiation factor by murine stromal cells. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 278(6): C1126-32, 2000
- 10) Kobayashi, Y., Hashimoto, F., Miyamoto, H., Kanaoka, K., *et al.*: Force-induced osteoclast apoptosis *in vivo* is accompanied by elevation in transforming growth factor beta and osteoprotegerin expression. *J. Bone Miner. Res.*, 15(10): 1924-34, 2000
- 11) Kodama, Y., Nakayama, K., Fuse, H., Fukumoto, S., *et al.*: Inhibition of bone resorption by pamidronate cannot restore normal gain in cortical bone mass and strength in tail-suspended rapidly growing rats. *J. Bone Miner. Res.*, 12(7): 1058-67, 1997

- 12) Yuan, Z.Z., W.S. Jee, Y.F. Ma, *et al.* : Parathyroid hormone therapy accelerates recovery from immobilization-induced osteopenia. *Bone* ,17 : 219S-223S ,1995

Bone metabolic changes and osteoporosis caused by microgravity and mechanical unloading

Daisuke Inoue

Department of Medicine and Bioregulatory Sciences, The University of Tokushima Graduate School of Medicine, Tokushima, Japan

SUMMARY

Mechanical unloading causes rapid and severe bone loss in astronauts subjected to microgravity or bed-ridden patients, which is designated as immobilization osteoporosis. Metabolic changes in unloaded bone are characterized by “uncoupling” which involves both enhanced bone resorption and impaired bone formation. Although it has long been well recognized and extensively studied, the pathophysiology of immobilization osteoporosis is not yet fully understood.

This overview will focus on our recent understanding of the pathophysiology of immobilization osteoporosis and the mechanism by which mechanical loading affects bone metabolism. Finally, the current therapeutic approaches including anti-resorptive bisphosphonates as well as future aspects in the treatment of immobilization osteoporosis will be discussed.

Key words : mechanical loading, immobilization osteoporosis, uncoupling, bisphosphonate